

БІОЛОГІЧНО АКТИВНІ СПОЛУКИ ПРИРОДНОГО ПОХОДЖЕННЯ ТА ЇХ СИНТЕТИЧНІ АНАЛОГИ

Лікарські речовини з групи алкалоїдів.

ПЛАН

1. Алкалоїди. Загальна характеристика. Методи виділення алкалоїдів із рослинної сировини та їх розділення. Загальні методи ідентифікації та кількісного визначення алкалоїдів. Класифікація алкалоїдів.
2. Алкалоїди - похідні тропану. Властивості та методи аналізу.
3. Алкалоїди - похідні піролізидину. Властивості та методи аналізу.
4. Алкалоїди - похідні хіноліну та ізохіноліну. Властивості та методи аналізу.
5. Алкалоїди - похідні пурину. Властивості та методи аналізу.
6. Алкалоїди - похідні імідазолу. Властивості та методи аналізу.
7. Алкалоїди, що містять екзоциклічний нітроген. Властивості та методи аналізу.

Алкалоїди – велика група органічних азотвмісних речовин основного характеру, головним чином рослинного походження, рідше тваринного, які не є продуктами розпаду білків і проявляють активну біологічну дію.

Переважна частина алкалоїдів – тверді кристалічні речовини, безбарвні, без запаху, гіркі на смак. Деякі алкалоїди у вигляді основ – рідини, які мають сильний неприємний запах (колхіцин, нікотин, фізостигмін). Серед алкалоїдів багато оптично активних речовин.

Алкалоїди-основи мало розчинні або практично не розчинні у воді і добре розчинні в різноманітних органічних розчинниках: спирті, ефірі, бензолі та ін.

Солі алкалоїдів, як правило, розчинні у воді і мало розчинні в органічних розчинниках. Виняток становить спирт, який розчиняє багато солей алкалоїдів. Однак, основи кофеїну, ефедрину, пілокарпіну добре розчинні у воді, а деякі солі – кокаїну гідрохлорид та інші – розчинні в хлороформі.

Виділяють алкалоїди з рослинної сировини у вигляді солей або основ.

Більшість рослин містять не один, а декілька алкалоїдів. Розділення виділеної суми алкалоїдів проводять такими методами:

1. Дробної перегонки під вакуумом.
2. За різною розчинністю алкалоїдів-солей та основ.
3. За різною силою основності алкалоїдів.
4. На основі особливості хімічних властивостей.
5. За різною здатністю до адсорбції (хроматографія).
6. Метод протиточного розподілення.

Для ідентифікації алкалоїдів використовують *загальні, групові й специфічні реакції*.

Загальні реакції проводять із загальноалкалоїдними осаджувальними і спеціальними реактивами.

Загальні осадкові реакції ґрунтуються на здатності алкалоїдів як основ давати прості або комплексні солі з різноманітними, частіше комплексними кислотами, солями важких металів та ін. Ці продукти, як правило, не розчинні у воді, тому реактиви називають осаджувальними.

Загальноалкалоїдні осаджувальні реактиви:

1. Реактив Люголя, Вагнера, Бушарда (розчини йоду в калію йодиді різної концентрації).
2. Реактив Драгендорфа (*розчин вісмуту йодиду в калію йодиді*).
3. Реактив Майера (розчин ртуті йодиду в калію йодиді).
4. Реактив Марме (розчин кадмію йодиду в калію йодиді).
5. Реактив Зонненштейна – фосфорно-молібденова кислота $\text{H}_3\text{PO}_4 \cdot 12\text{MoO}_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ – дуже чутливий реактив на алкалоїди. Він дає аморфні осадки жовтуватого кольору, які через деякий час набувають синього або зеленого забарвлення (внаслідок відновлення молібденової кислоти).

6. Реактив Шейблера – фосфорно-вольфрамова кислота $H_3PO_4 \cdot 12WO_3 \cdot 2H_2O$.
7. Реактив Бертрана – кремній-вольфрамова кислота $SiO_2 \cdot 12WO_3 \cdot 4H_2O$.
8. Свіжоприготований 5%-вий розчин таніну.
9. Насичений розчин пікринової кислоти.

Для алкалоїдів також характерні кольорові реакції зі спеціальними реактивами, в основі яких лежать такі хімічні перетворення: відщеплення води; окиснення; відщеплення води і окиснення одночасно; конденсація з альдегідами в присутності водовіднімаючих речовин.

Спеціальні реактиви:

1. Концентрована сірчана кислота.
2. Концентрована азотна кислота.
3. Реактив Ерדмана (суміш кислот сірчаної і азотної концентрованих).
4. Реактив Фреде (розчин амонію молібдату в кислоті сірчаній концентрованій).
5. Реактив Маркі (розчин формальдегіду в кислоті сірчаній концентрованій).
6. Реактив Вазіцкі (розчин *n*-диметиламінобензальдегіду в кислоті сірчаній концентрованій).

Для деяких алкалоїдів ці реакції можуть бути специфічними; проводять їх з кристалічними речовинами у фарфорових чашках.

Групові реакції – це реакції, характерні для алкалоїдів певної групи:

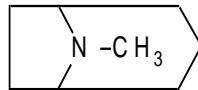
- для алкалоїдів групи тропана – реакція Віталі-Морена;
- для алкалоїдів групи хініну – талейохінна проба
- для алкалоїдів групи пурина – реакція на ксантини (мурексидна проба).

Для кількісного визначення алкалоїдів використовують:

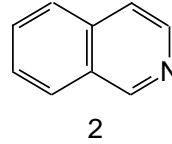
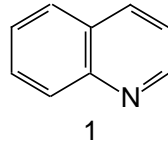
1. Метод ацидиметрії в неводному середовищі – для кількісного визначення, як солей, так і основ.
2. Методи кислотно-основного титрування:
 - а) ацидиметрія, пряме титрування основ кислотами;
 - б) зворотна ацидиметрія – визначення основ зворотним титруванням;
 - в) алкаліметрія – титрування солей алкалоїдів лугом у водно-спиртовому середовищі в присутності фенолфталеїну (з використанням або без використання органічного розчинника, який не змішується з водою, для екстракції основи алкалоїда);
 - г) алкаліметрія за замісником.
3. Гравіметричний метод.
4. Методи, що ґрунтуються на індивідуальних хімічних властивостях алкалоїдів.
5. Фізико-хімічні методи.

Хімічна класифікація алкалоїдів:

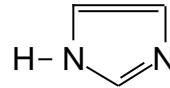
1. Алкалоїди – похідні тропану (атропін, гіосціамін, скополамін, кокаїн):



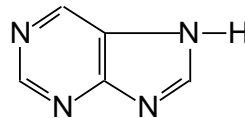
2. Алкалоїди – похідні хіноліну (хінін) (1) і ізохіноліну (опійні алкалоїди) (2):



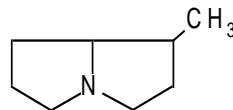
3. Алкалоїди – похідні імідазолу (пілокарпін):



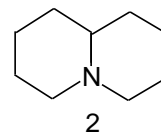
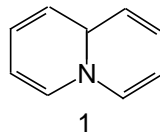
4. Алкалоїди – похідні пурину (кофеїн, теобромін, теофілін):



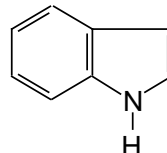
5. Алкалоїди – похідні 1-метилпіролізидину (платифілін)



6. Алкалоїди з екзоциклічним атомом нітрогену (сферофізин, ефедрин).
7. Алкалоїди – похідні хінолізину (1) і хінолізидину (2) (цитизин, пахикарпін):

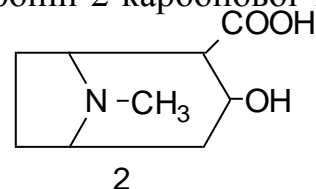
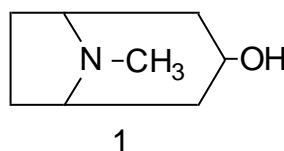


8. Алкалоїди – похідні індолу (гармін, стрихнін, резерпін):



АЛКАЛОЇДИ – ПОХІДНІ ТРОПАНУ

Тропан – біциклічна конденсована система, яка складається з піперидинового і піролідинового циклів. Він є основою ряду алкалоїдів та їх структурних аналогів. За хімічною будовою ці сполуки поділяють на дві групи: похідні спирту тропіну (1) і похідні тропін-2-карбонової кислоти – екгоніну (2):

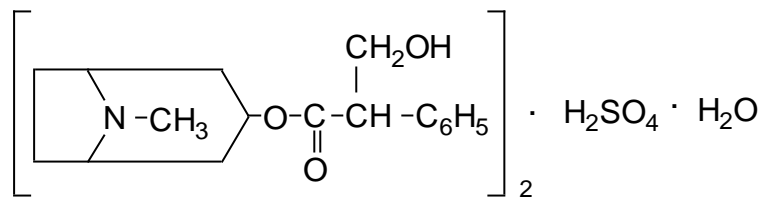


ТРОПАНОВІ АЛКАЛОЇДИ ГРУПИ ТРОПАНУ

Алкалоїди тропанового ряду містяться в рослинах сімейства пасльонових (беладона, дурман, блекота та ін.).

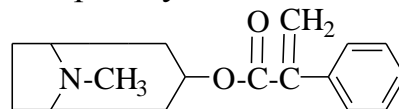
Основними представниками алкалоїдів групи тропану є рацемічний атропін, його лівообертаючий ізомер – гіосціамін та епоксидований аналог гіосціаміну – скополамін.

Атропіну сульфат (*Atropini sulfas*) (ДФУ)



біс(1R,3r,5S)-3-[(RS)-(3-гідрокси-2-фенілпропіоніл)окси]-8-метил-8-азабіцикло[3.2.1]октану сульфат

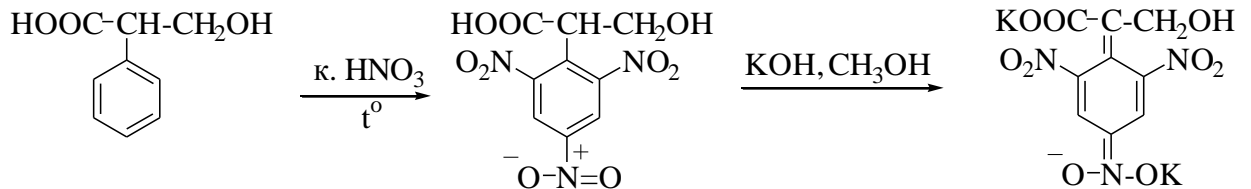
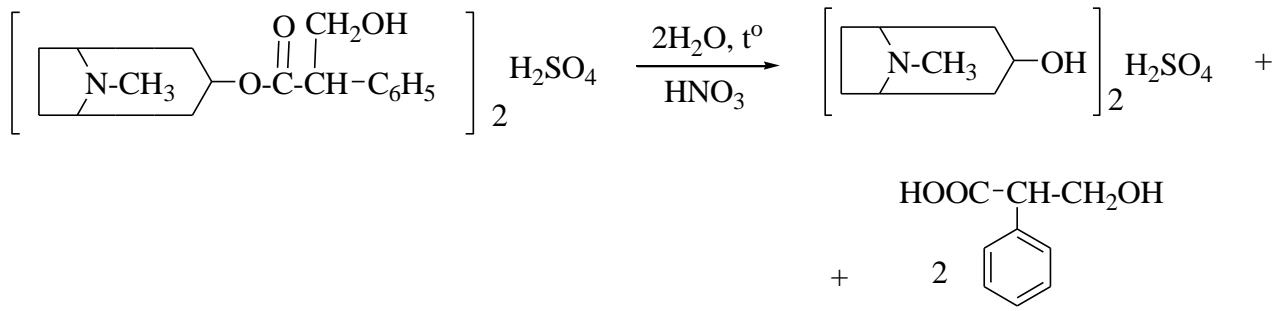
Атропін уперше виділено в 1833 році з беладони. Однак, у рослинах містяться лівообертаючий ізомер – гіосціамін і лише сліди атропіну. Атропін утворюється з гіосціаміну в результаті рацемізації при температурі 114-116°C, при більш високій температурі утворюється апоатропін, який не має фармакологічної активності атропіну:



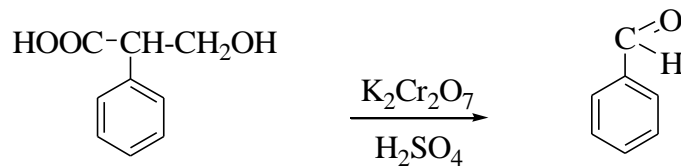
Властивості. Кристалічний порошок білого кольору або безбарвні кристали. Дуже легко розчинний у воді, легко розчинний у 96%-вому спирті, практично не розчинний в ефірі. Плавиться при температурі близько 190°C із розкладанням.

Ідентифікація.

1. За фізико-хімічними константами: ІЧ-спектроскопія і оптичне обертання.
2. За температурою плавлення пікрату атропіну.
3. Реакція Віталі-Морена – на тропову кислоту. До субстанції у фарфоровій чашці додають кислоту нітратну димлячу й випаровують досуха – утворюється полінітросполука жовтого кольору, яку розчиняють у ацетоні й додають спиртовий розчин калію гідроксиду – з'являється фіолетове забарвлення:



4. Субстанція дає реакції на сульфати: $\text{SO}_4^{2-} + \text{BaCl}_2 \rightarrow \text{BaSO}_4 \downarrow + 2\text{Cl}^-$
5. Субстанція дає загальну реакцію на алкалоїди – реакція із розчином калію йодвісмутату в кислому середовищі; утворюється оранжево-червоний осад.
6. Нефармакопейні реакції: а) визначення температури плавлення основи атропіну ($115-117^\circ \text{C}$) після осадження розчином аміаку; б) утворення бензальдегіду (запах гіркого мигдалю) при нагріванні атропіну з кислотою сульфатною концентрованою в присутності кристалика калію дихромату:

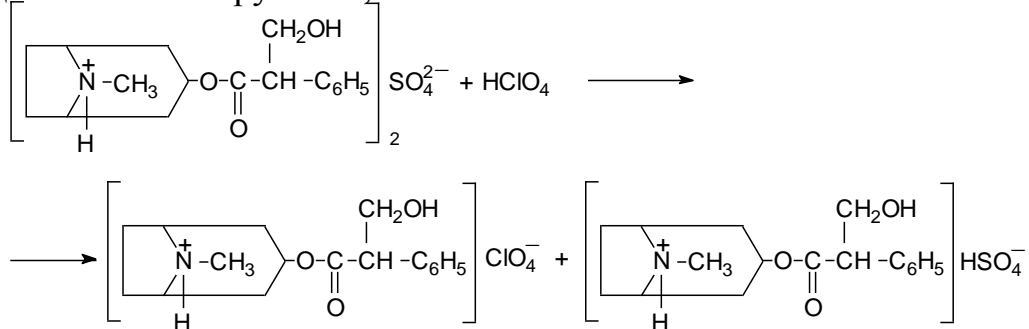


Випробування на чистоту.

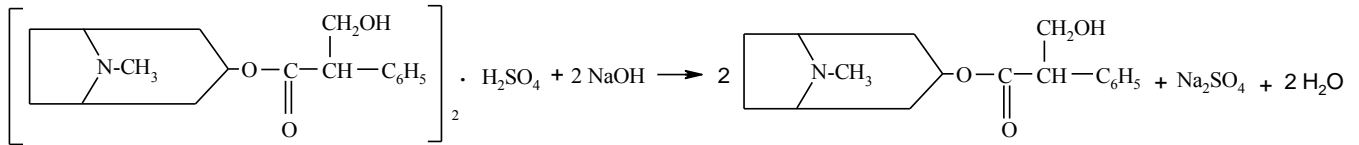
Недопустимою домішкою в атропіну сульфаті є апоатропін, який визначають спектрофотометрично. Питомий показник поглинання за довжини хвилі 245 нм має бути не більше 4,0.

Кількісне визначення.

1. Ацидиметрія в неводному середовищі (безводна оцтова кислота). Титрують розчином кислоти хлорної з потенціометричним фіксуванням кінцевої точки титрування, $s = 1$:



2. Алкаліметрія за зв'язаною сірчаною кислотою. Титрують розчином натрію гідроксиду в присутності нейтралізованої за фенолфталеїном спирто-хлороформної суміші, $s = 1/2$.

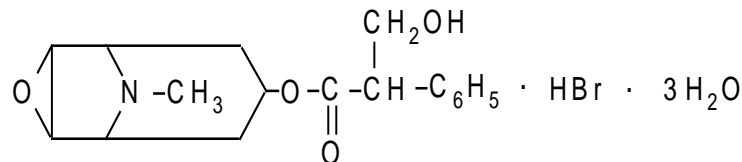


3. Фотоколориметрія за реакцією з пікриною кислотою.

Зберігання. У добре закупореній тарі.

Застосування. Холінолітичний (спазмолітичний, мідриатичний) засіб.

Скополаміну гідробромід (Scopolamini hydrobromidum)



Скопінового ефіру(-)-тропової кислоти гідробромід, тригідрат

Властивості. Безбарвні прозорі кристали або білий кристалічний порошок. Легко розчинний у воді, розчинний у спирті, дуже мало розчинний у хлороформі.

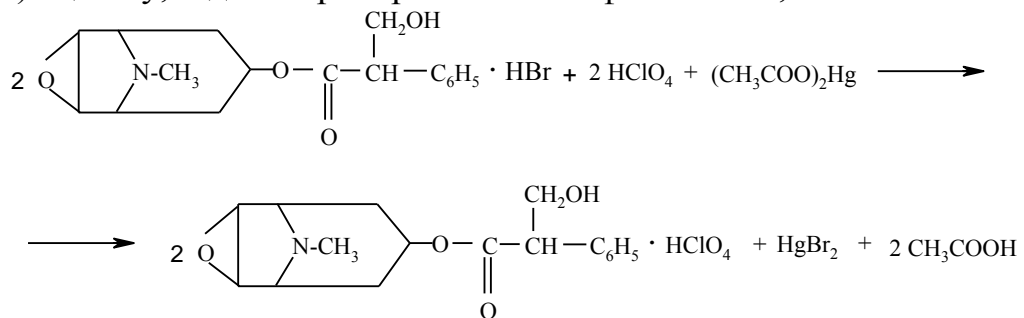
Ідентифікація. 1. Субстанція дає реакції на броміди.

1. Реакція Віталі-Морена (на тропову кислоту).

2. Визначення температури плавлення ($192-196^\circ \text{C}$) і питомого обертяння: від -22° до -26° (5%-вий водний розчин).

Кількісне визначення.

1. Ацидиметрія в неводному середовищі, пряме титрування в присутності ртуті (II) ацетату, індикатор – кристалічний фіолетовий, $s = 1$.



2. Аргентометрія за методом Фаянса в оцтовокислому середовищі, індикатор – бромфеноловий синій, $s = 1$.

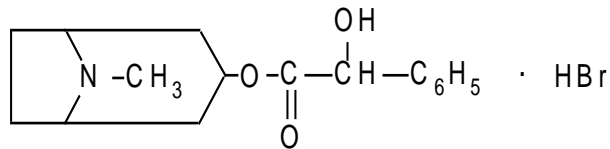
Зберігання. У добре закупореній тарі, у захищеному від світла місці.

Застосування. Холінолітичний засіб.

СИНТЕТИЧНІ АНАЛОГИ АТРОПІНУ

Атропін і скополамін – цінні лікарські сполуки, але вони недостатньо вибіркові й проявляють побічну дію. В процесі пошуку нових біологічно активних сполук були синтезовані гоматропін і тропацин при взаємодії тропіну з хлорангідридом мигдалевої й дифенілоцтової кислот відповідно.

Гоматропіну гідробромід (*Homatropini hydrobromidum*)



Тропінового ефіру мигдалевої кислоти гідробромід

Властивості. Білий кристалічний порошок без запаху. Легко розчинний у воді, важко розчинний у спирті, дуже мало розчинний у хлороформі, практично не розчинний в ефірі.

Ідентифікація.

1. Субстанція дає реакції на броміди.
2. З розчином йоду – бурий осад періодиду.
3. С розчином калію гідроксиду – білий осад, розчинний у надлишку реактиву.
4. Основа гоматропіну при нагріванні зі спиртовим розчином ртуті (II) хлориду дає жовте забарвлення, яке переходить у цегляно-червоне (відмінність від більшості алкалоїдів, за винятком атропіну і гіосціаміну).

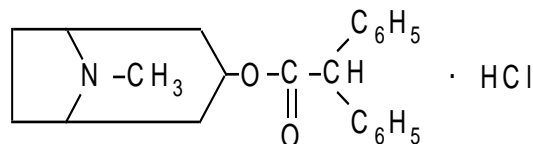
Кількісне визначення.

1. Ацидиметрія в неводному середовищі, пряме титрування у присутності ртуті (II) ацетату, індикатор – кристалічний фіолетовий, $s = 1$.
2. Алкаліметрія у спирто-хлороформному середовищі, $s = 1$.

Зберігання. У добре закупореній тарі, що вберігає від дії світла.

Застосування. Холінолітичний (мідриатичний) засіб. Застосовують у вигляді очних крапель.

Тропацін (*Tropacinum*)

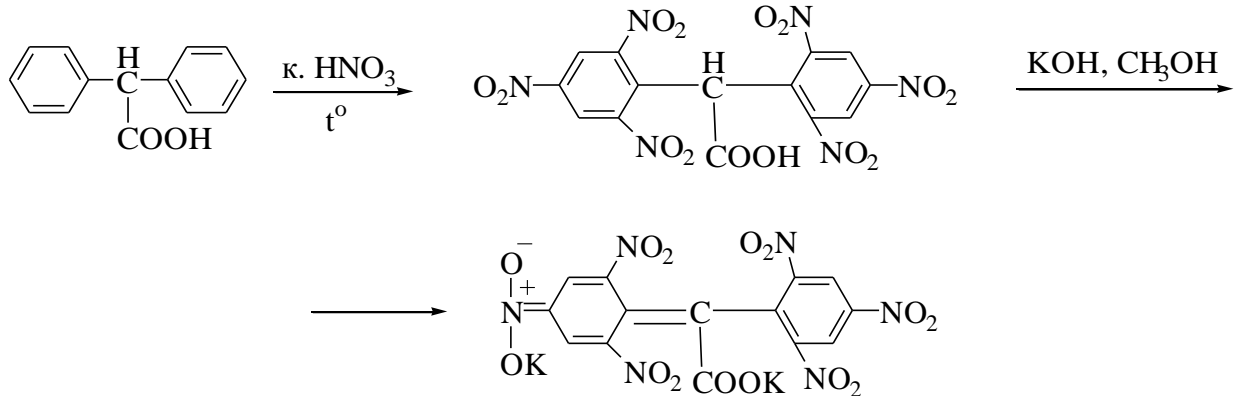
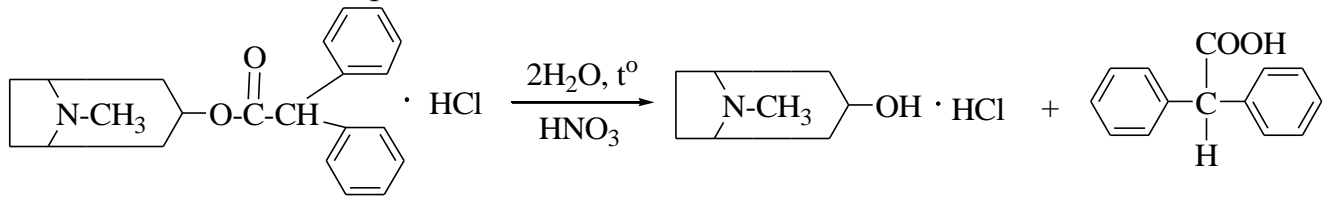


Тропінового ефіру дифенілоцтової кислоти гідрохлорид

Властивості. Білий або з ледь кремовим відтінком кристалічний порошок. Легко розчинний у воді, спирті й хлороформі, практично не розчинний в ефірі та бензолі.

Ідентифікація.

1. Реакція Віталі-Морена:



2. Субстанція дає реакції на хлориди.

3. Визначення температури плавлення (212-216° С).

Кількісне визначення.

1. Ацидиметрія в неводному середовищі, пряме титрування у присутності ртуті (II) ацетату, $s = 1$.

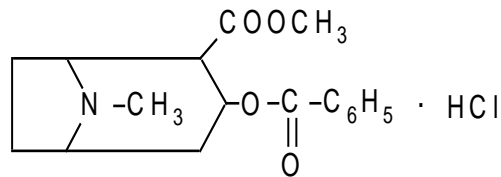
2. Аргентометрія за методом Фольгарда, $s=1$.

Зберігання. У добре закупореній тарі, що вберігає від дії світла.

Застосування. Холінолітичний, протипаркінсонічний засіб.

ТРОПАНОВІ АЛКАЛОЇДИ ГРУПИ ЕКГОНІНУ

Похідні екгоніну, зокрема кокаїн, виділено з листя кокаїнового куща. Окрім кокаїну, сировина містить також близькі за будовою до нього супутники – цинамілкокаїн і α - та β -труксиліни, а також деякі інші алкалоїди, які відрізняються від кокаїну характером органічних кислот. Супутні алкалоїди можна гідролізувати до екгоніну, а потім синтезувати кокаїн.

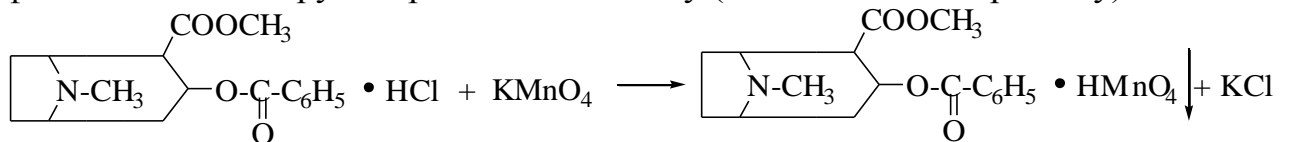
Кокаїну гідрохлорид (Cocaini hydrochloridum)

Метилового ефіру бензоїлекгоніну гідрохлорид

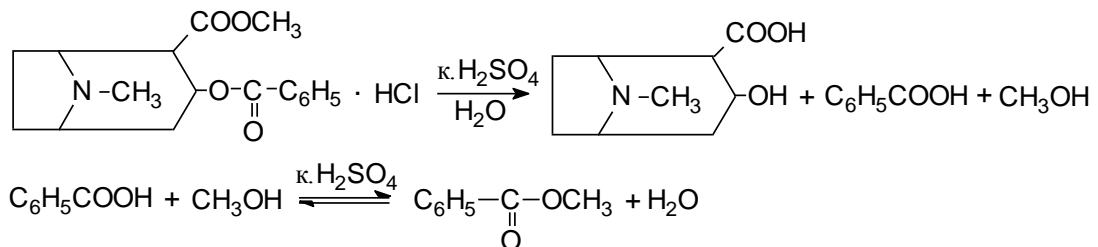
Властивості. Безбарвні голчаті кристали або білий кристалічний порошок без запаху, гіркий на смак, викликає на язиці відчуття заніміння. Дуже легко розчинний у воді, легко розчинний у спирті, розчинний у хлороформі і гліцерині, практично не розчинний в ефірі.

Ідентифікація.

1. Субстанція дає характерні реакції на хлориди.
2. З розчином калію перманганату утворюється кристалічний осад фіолетового кольору – перманганат кокаїну (відмінність від прокаїну):



3. При нагріванні кокаїну гідрохлориду з кислотою сульфатною концентрованою відбувається кислотний гідроліз, продуктами якого є, зокрема, метиловий спирт і кислота бензойна, які взаємодіючи між собою, утворюють метилбензоат, що має характерний запах:



При тривалому стоянні з реакційної маси випадають кристали бензойної кислоти

4. Визначають температуру плавлення (не нижче 195° С); питоме обертання – від -71° до -73° (2,5%-вий водний розчин); питомий показник поглинання.

Кількісне визначення.

1. Ацидиметрія в неводному середовищі, пряме титрування у присутності ртуті (II) ацетату, індикатор – кристалічний фіолетовий, $s = 1$.

2. Алкаліметрія в присутності спирту і хлороформу, $s = 1$.

3. Йодометрія, зворотне титрування, $s = 1$.

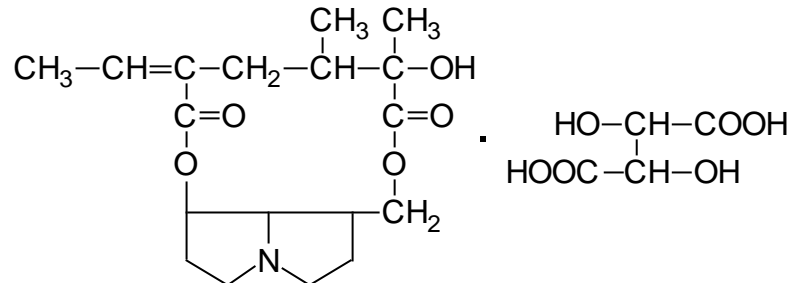
Зберігання. У добре закупорених склянках із темного скла, в захищеному від світла місці.

Застосування. Місцевоанестезуючий засіб.

АЛКАЛОЇДИ – ПОХІДНІ ПРОЛІЗИДИНУ

Платифілін і його супутник сенецифілін, які є похідними 1-метилпіролізидину, були виділені в 1935 році Ореховим і Коноваловою з коренів і трави хрестовника широколистоного.

Платифіліну гідротартрат (Platyphyllini hydrotartras)



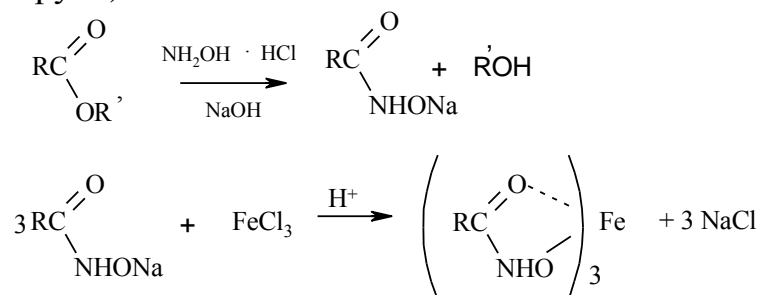
Властивості. Білий кристалічний порошок без запаху або зі слабким специфічним запахом, гіркий на смак. Легко розчинний у воді, дуже мало розчинний у спирті, практично не розчинний у хлороформі та ефірі.

Ідентифікація. 1. Субстанція дає реакцію на тартрати із солями калію – утворюється білий кристалічний осад.

2. З реактивом Майера утворює білий осад.

3. З β-нафтолом в присутності кислоти сульфатної концентрованої при нагріванні з'являється зелене забарвлення.

4. За реакцією утворення феруму (III) гідроксамату червоного кольору (складноєфірна група).



5. Питоме обертання: від -38° до -40° (5%-вий водний розчин).

Випробування на чистоту: Сенецифілін – недопустима домішка – не повинно бути помутніння при додаванні 5%-вого розчину аміаку.

Кількісне визначення.

1. Ацидиметрія в неводному середовищі, пряме титрування, індикатор – кристалічний фіолетовий, $s = 1$.

2. Алкаліметрія в спирто-хлороформному середовищі, $s = 1$.

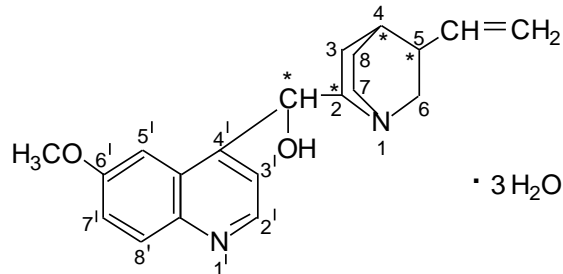
3. Фотоколориметрія – визначення платифіліну гідротартрату в розчині для ін'єкцій й таблетках за реакцією з тропеоліном 000-П.

Зберігання. У добре закупореній тарі.

Застосування. Холінолітичний (спазмолітичний, мідриатичний) засіб.

АЛКАЛОЇДИ – ПОХІДНІ ХІНОЛІНУ

До цієї групи належать алкалоїди хінної кори – 24 алкалоїди, основним представником яких є хінін:



6'-Метоксихіноліл (4')-[5-вінілхінуклідил-(2)]-карбінол

За хімічними властивостями хінін – це двотретинна нітрогеновмісна основа, яка здатна давати два типи солей:

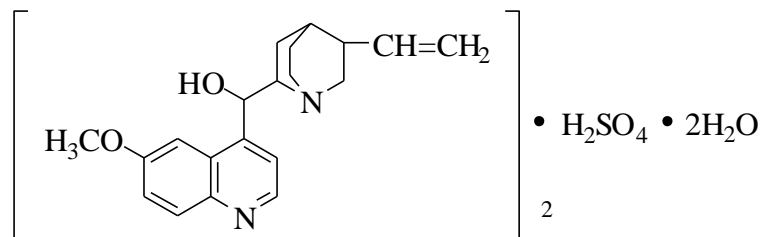
- 1) з одним еквівалентом кислоти (водні розчини мають нейтральну реакцію);
- 2) з двома еквівалентами кислоти (розчини мають кислу реакцію).

У першу чергу солеутворення перебігає за атомом нітрогену хінуклідинового циклу, оскільки він має більшу основність.

У медичній практиці застосовують такі солі хініну: хініну сульфат, хініну гідрохлорид, хініну дигідрохлорид.

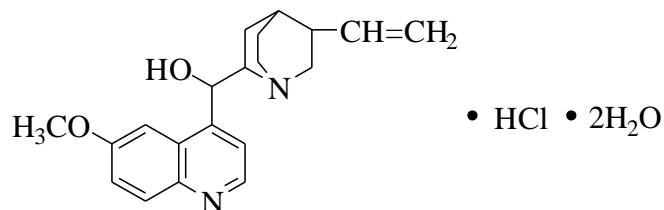
Хініну сульфат (Chinini sulfas)

Quinini sulfas*

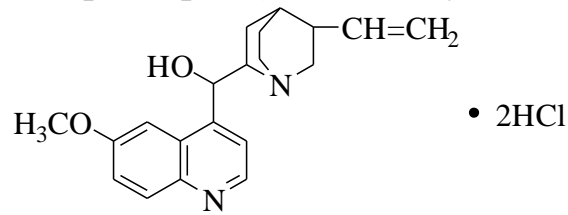


Хініну гідрохлорид (Chinini hydrochloridum)

Quinini hydrochloridum*



Хініну дигідрохлорид (*Chinini dihydrochloridum*)

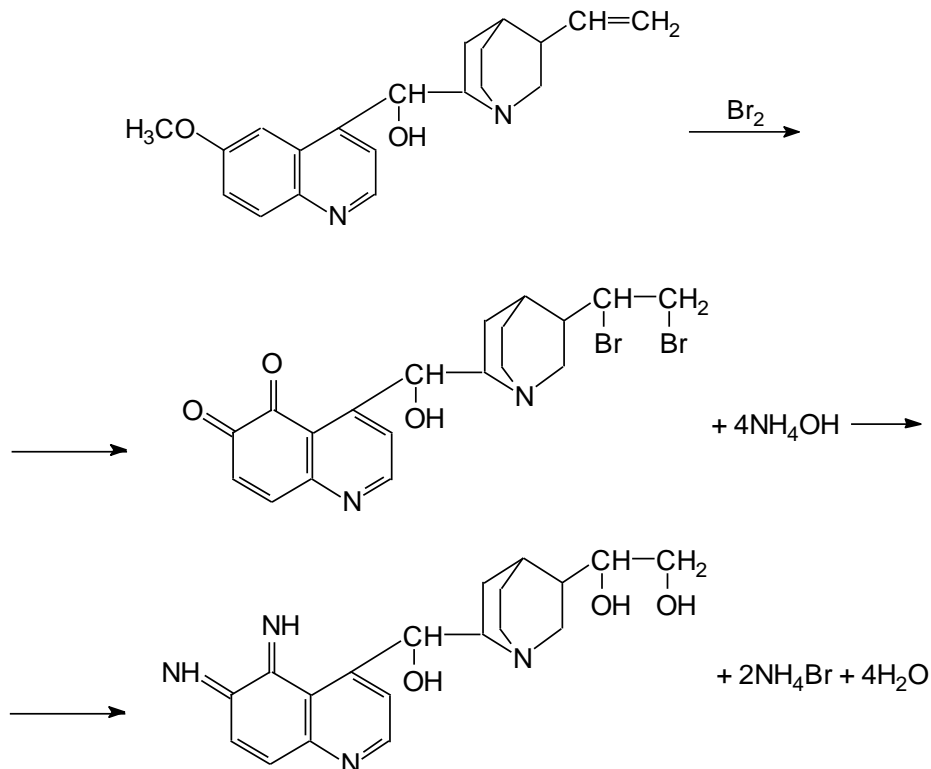


Властивості. Солі хініну – безбарвні кристалічні речовини, без запаху, дуже гіркі на смак. Під дією світла поступово жовтіють. Усі вони є лівообертаючими оптичними ізомерами.

Лікарські речовини відрізняються за розчинністю: хініну дигідрохлорид – дуже легко розчинний; хініну гідрохлорид – розчинний, а хініну сульфат – мало розчинний у воді.

Ідентифікація.

1. Групова реакція – талейохінна проба: до розчину солі хініну додають декілька крапель бромної води й розчин амоніаку – з'являється смарагдово-зелене забарвлення:



2. Розчини всіх солей хініну при підкисленні кислотою сульфатною розведеною дають блакитну флуоресценцію в ультрафіолетовому світлі.

3. Розрізнявальні реакції – на аніони відповідних солей: хлориди або сульфати.

4. Питоме обертання 3% розчинів солей у 0,1 M розчині кислоти хлористоводневої у перерахунку на суху речовину становить:

хініну дигідрохлориду – -225° ;

хініну гідрохлориду – -245° ;

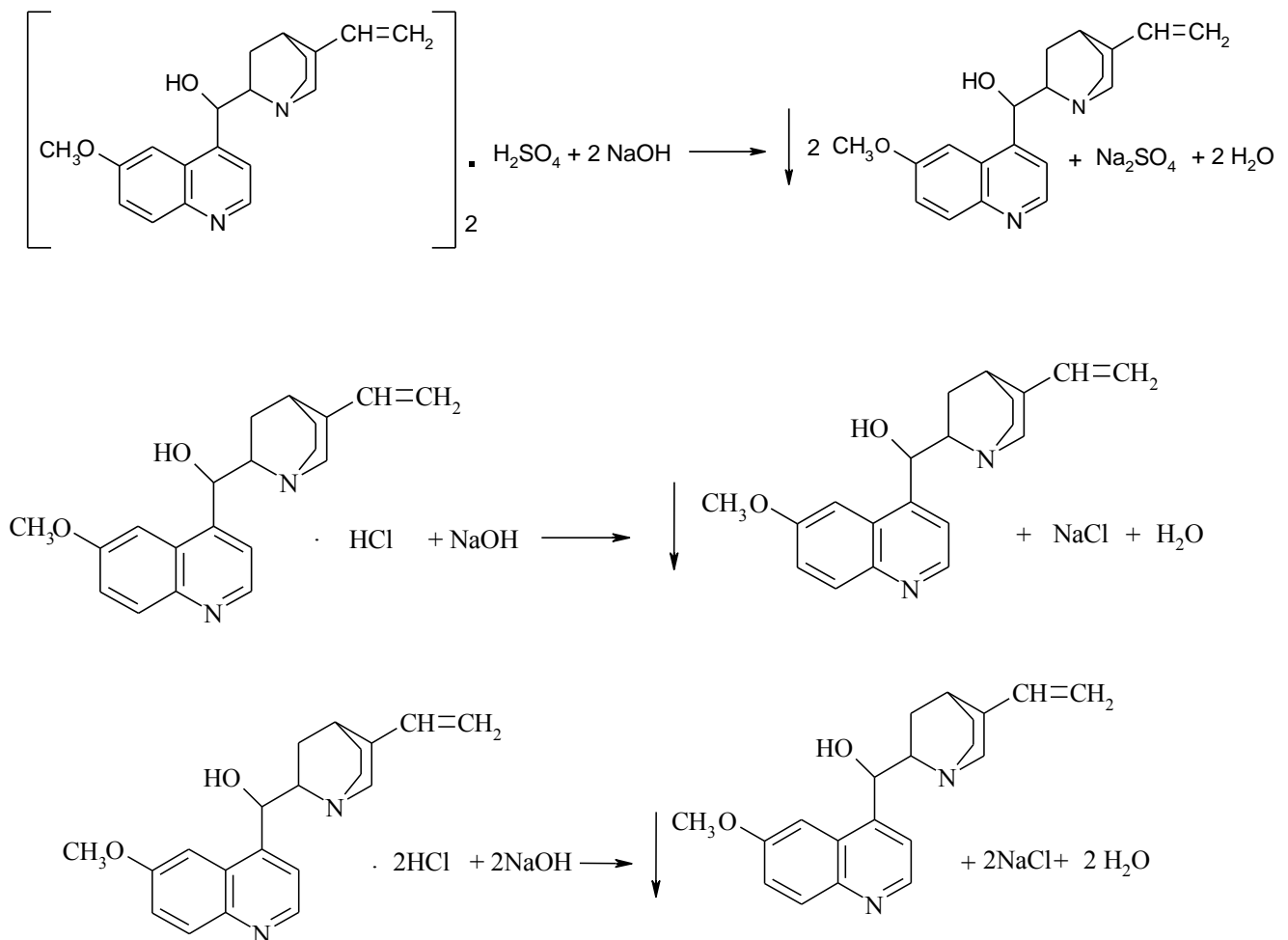
хініну сульфату – -240° .

5. При взаємодії спиртового розчину солі, підкисленої кислотою сульфатною, зі спиртовим розчином йоду утворюються характерні (у вигляді листочків) зелені кристали герепатиту: $((\text{хінін})_4 \cdot (\text{H}_2\text{SO}_4)_2 \cdot (\text{HI})_2 \cdot \text{I}_4 \cdot 6\text{H}_2\text{O})$.

Випробування на чистоту. Специфічною домішкою в хініну гідрохлориді є барій – розчин, підкислений кислотою хлористоводневою, не повинен мутніти впродовж 2 годин після додавання розчину кислоти сульфатної розведеної.

Кількісне визначення.

1. Гравіметричний метод, який ґрунтується на осадженні основи хініну натрію гідроксидом, екстрагуванні її хлороформом і зважуванні залишка, отриманого після відгонки хлороформу.



Відсотковий вміст солі хініну у перерахунку на суху речовину розраховують за формулою:

$$\% = \frac{m_{\text{в.ф.}} \cdot F \cdot 100 \cdot 100}{m_{\text{нав.}} \cdot (100 - \%_{\text{вол}})},$$

де F – гравіметричний фактор (відношення молекулярної маси відповідної солі до молекулярної маси основи хініну).

2. Солі хініну в лікарських формах визначають алкаліметрично в нейтралізованій за фенолфталеїном суміші хлороформу і спирту.

3. Хініну сульфат та хініну дигідрохлорид згідно з вимогами Європейської фармакопеї визначають методом ацидиметрії в неводному середовищі.

4. Хініну гідрохлорид згідно з вимогами Європейської фармакопеї визначають методом алкаліметрії в суміші спирту і 0,01 М розчину кислоти хлористоводневої, пряме титрування, кінцеву точку титрування визначають потенціометрично, $s = 1$.

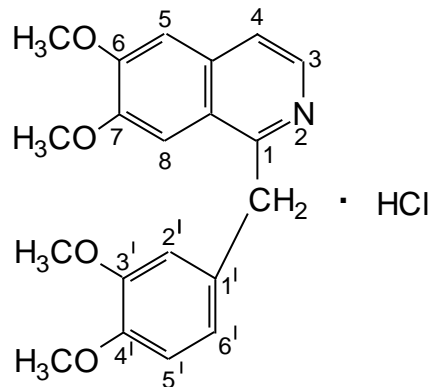
У розрахунок беруть об'єм титранту між двома стрибками потенціалів на кривій титрування

Зберігання. У добре закупореній тарі, що вберігає від дії світла.

Застосування. Протималарійні засіби. Стимулюють мускулатуру матки (хініну сульфат і хініну гідрохлорид).

До алкалоїдів, похідних *бензилізохіноліну* відноситься алкалоїд опію - папаверину гідрохлорид, який широко застосовується в медичній практиці.

Папаверину гідрохлорид (*Papaverini hydrochloridum*) (ДФУ)



1-(3,4-диметоксибензил)-6,7-диметоксиізохіноліну гідрохлорид

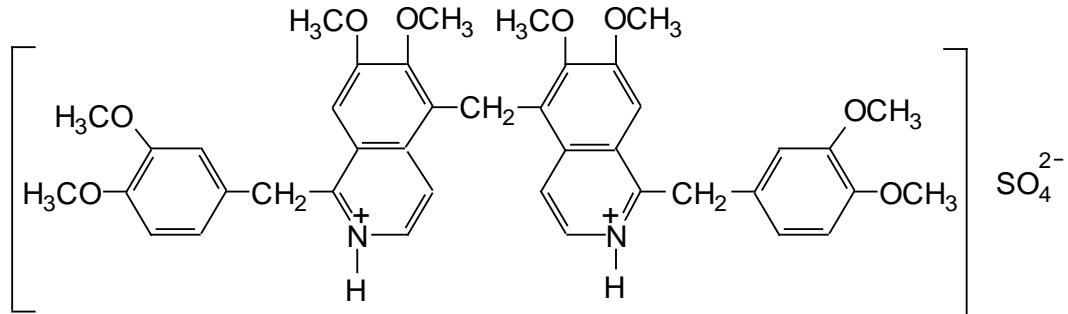
Властивості. Кристалічний порошок або кристали білого або майже білого кольору. Помірно розчинний у воді, мало розчинний у 96%-вому спирті.

Ідентифікація.

1. За фізико-хімічними константами: УФ-спектрокопія.
2. За температурою плавлення основи папаверину після осадження розчином аміаку.
3. Після нагрівання субстанції з оцтовим ангідридом та кислотою сульфатною розчин забарвлюється у жовтий колір із зеленою флюоресценцією.
4. Субстанція дає реакції на хлориди.
5. Нефармакопейні реакції:
 - а) з кислотою нітратною концентрованою утворюється жовте забарвлення, що переходить в оранжеве при нагріванні (реакцію проводять у фарфоровій чашці);
 - б) з кислотою сульфатною концентрованою субстанція при нагріванні забарвлюється у фіолетовий колір;
 - в) з реактивом Маркі спочатку утворюється червоне забарвлення, потім жовте та яскраво-оранжеве. Під дією бромної води і амоніаку з'являється

фіолетовий осад, який розчиняється в спирті і дає фіолетово-червоне забарвлення.

У ході реакції утворюється метиленбіспапаверину сульфат, який потім окиснюється:



Цю реакцію можна використовувати для кількісного визначення папаверину гідрохлориду методом фотоколориметрії.

Кількісне визначення.

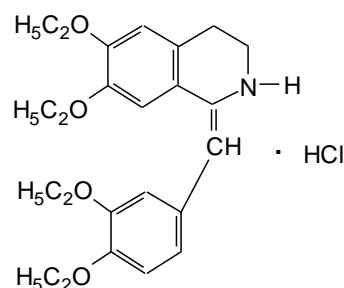
1. Алкаліметрія у суміші спирту та 0,01 M розчину кислоти хлористоводневої з потенціометричним фіксуванням кінцевої точки титрування, $s=1$ (ДФУ). У розрахунок беруть об'єм титранту між двома стрибками потенціалів на кривій титрування.
2. Ацидиметрія в неводному середовищі, пряме титрування в присутності ртуті (II) ацетату, $s = 1$.
3. Алкаліметрія в водно-спиртовому середовищі без використання хлороформу, бо папаверин – дуже слабка основа, $s = 1$.
4. Спектрофотометрія (в лікарських формах).

Зберігання. У добре закупореній тарі, що вберігає від дії світла.

Застосування. Спазмолітичний засіб.

Близьким за структурою і фармакологічною дією до папаверину гідрохлориду є дротаверину гідрохлорид.

**Дротаверину гідрохлорид (Drotaverini hydrochloride*)
НО-ШПА (Nospanum)**

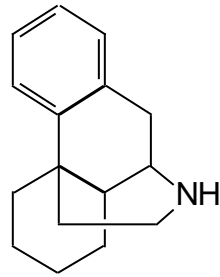


1-(3',4'-Діетоксибензиліден)-6,7-діетокси-1,2,3,4-тетрагідроізохіноліну гідрохлорид

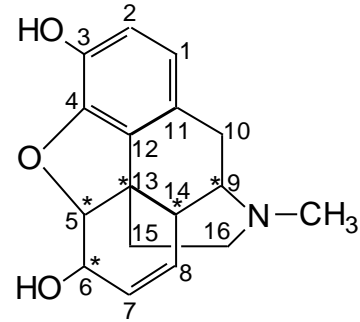
АЛКАЛОЇДИ – ПОХІДНІ ФЕНАНТРЕНІЗОХІНОЛІНУ

Містяться в опії – висушеному молочному соці, що виділяється з надрізів головок снодійного маку. Суміш гідрохлоридів алкалоїдів опію застосовується під назвою *Отпоропит*.

Основний алкалоїд опію – морфін (від 3 до 20%) – є похідним морфіану:



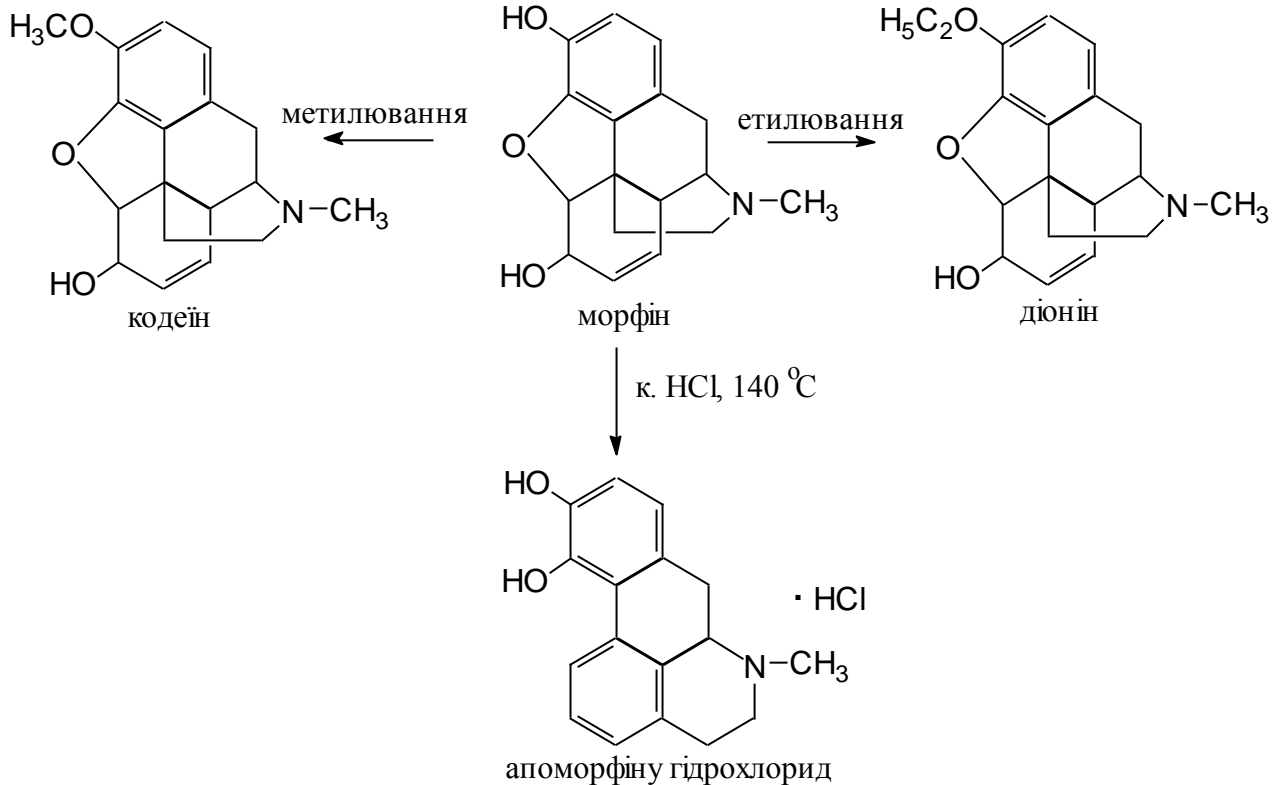
морфіан



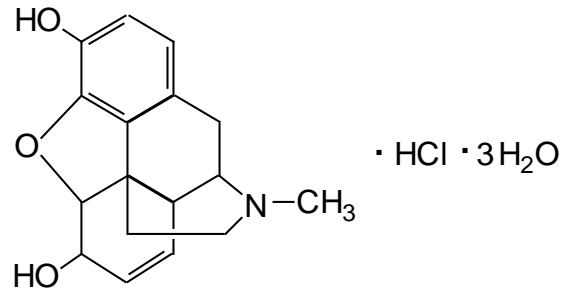
морфін: 3,6-диокси-N-метил-4,5-епоксиморфінен-7

У молекулі морфіну 5 асиметричних атомів вуглецю.

Висока реакційна здатність оксигруп, окисного містка, ненасиченого зв'язку в молекулі морфіну дозволяє отримати велику кількість його напівсинтетичних похідних:



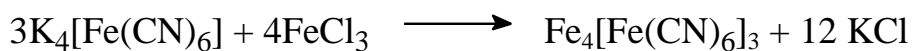
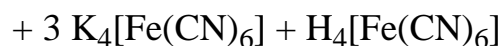
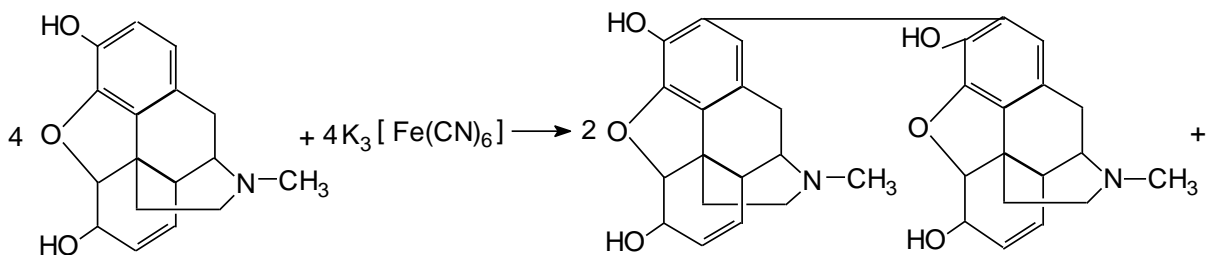
Морфіну гідрохлорид (Morphini hydrochloridum)



Властивості. Білі голчаті кристали або білий кристалічний порошок, що трохи жовтіє при зберіганні. Повільно розчинний у воді, важко розчинний у спирті, дуже мало розчинний в хлороформі та ефірі.

Ідентифікація.

1. Субстанція дає реакцію на хлориди.
2. З реактивом Фреде – фіолетове забарвлення, що переходить у синє, при стоянні – в зелене.
3. При додаванні до розчину субстанції аміаку виділяється білий кристалічний осад, що розчиняється в розчині натрію гідроксиду (внаслідок утворення натрієвої солі по фенольному гідроксилу).
4. З реактивом Маркі – пурпурове забарвлення, що швидко переходить у синьо-фіолетове (відмінність від кодеїну).
5. Питоме обертання від -97° до -99° (2% водний розчин).
6. З розчином феруму (III) хлориду – синє забарвлення (реакція на фенольний гідроксил).
7. З солями діазонію утворює азобарвник (за рахунок наявності фенольного гідроксилу)..
8. Реакція окиснення каліюгексаціанофератом (III) у кислому середовищі з утворенням оксидиморфіну. При подальшому додаванні до реакційної суміші розчину феруму (III) хлориду, утворюється „берлінська блакить” (синє забарвлення):



9. При взаємодії з кислотами сірчаною або хлористоводневою концентрованими утворюється апоморфін, який від додавання кислоти нітратної концентрованої набуває інтенсивне-червоного забарвлення.

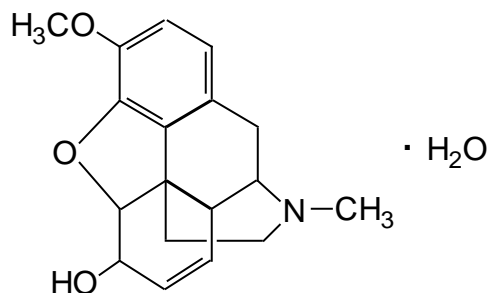
Кількісне визначення.

1. Ацидиметрія в неводному середовищі в присутності ртуті (II) ацетату, індикатор кристалічний фіолетовий, $s = 1$.
2. Аргентометрія за методом Фольгарду, $s = 1$.
3. Алкаліметрія в спиртово-хлороформному середовищі, $s = 1$.

Зберігання. У добре закритих банках із темного скла, у захищеному від світла місці.

Застосування. Анальгетичний (наркотичний) засіб.

Кодеїн (Codeinum) (ДФУ)



4,5 α -Епокси-3-метокси-17-метил-7,8-дидегідроморфіан-6 α -ол

Властивості. Кристалічний порошок білого кольору або безбарвні кристали. Розчинний у киплячій воді, легко розчинний у 96%-вому спирті, розчинний в ефірі.

Ідентифікація.

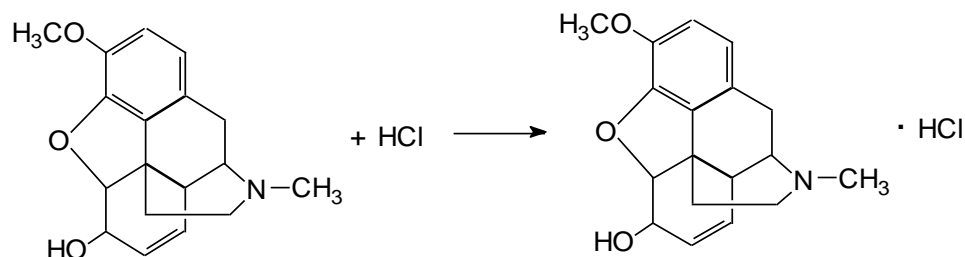
1. За фізико-хімічними константами: температура плавлення, УФ- та ІЧ-спектроскопія.
2. При нагріванні з кислотою сульфатною концентрованою та розчином феруму (III) хлориду з'являється блакитне забарвлення, яке переходить в червоне при додаванні однієї краплі кислоти нітратної розведеної.

3. Нефармакопейні реакції:

- а) з реактивом Маркі – синьо-фіолетове забарвлення, яке посилюється при стоянні;
- б) з кислотою нітратною концентрованою – оранжеве забарвлення.

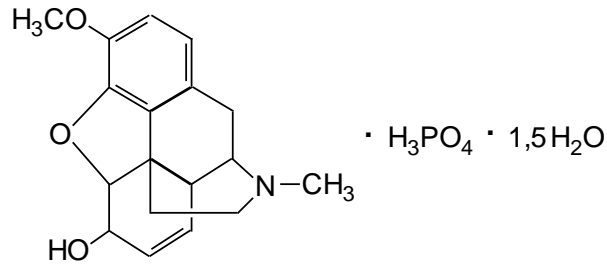
Кількісне визначення.

1. Ацидиметрія в неводному середовищі (ДФУ). Наважку субстанції розчиняють в суміші кислоти оцтової безводної та діоксану, титрують розчином кислоти хлорної, індикатор – кристалічний фіолетовий, $s = 1$.
2. Ацидиметрія у водно-спиртовому середовищі так як кодеїн сильна основа, індикатор – метиловий червоний, $s = 1$:



Зберігання. У захищеному від світла місці.

Кодеїну фосфат (Codeini phosphas)



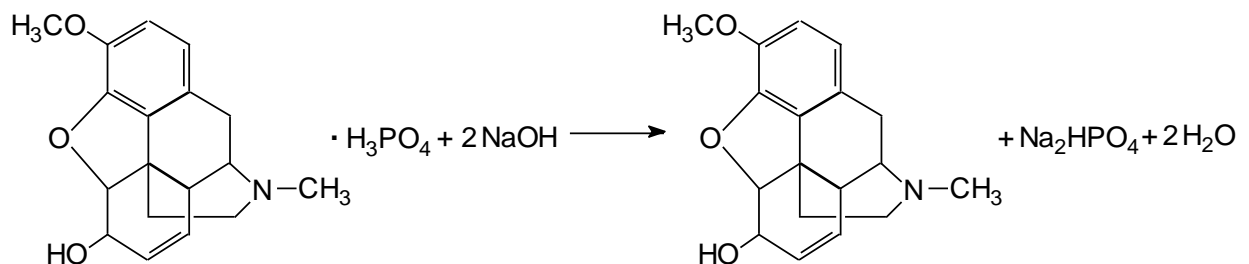
Властивості. Білий кристалічний порошок, без запаху, гіркий на смак. На повітрі вивітрюється. Легко розчинний у воді, мало розчинний у спирті, дуже мало розчинний в ефірі та хлороформі.

Ідентифікація.

1. Субстанція дає реакції на кодеїн.
2. Реакція на фосфати з розчином аргентуму нітрату по випадінню жовтого осаду.
3. За температурою плавлення кодеїну, виділеного під дією розчину натрію гідроксиду (154-157°C).

Кількісне визначення.

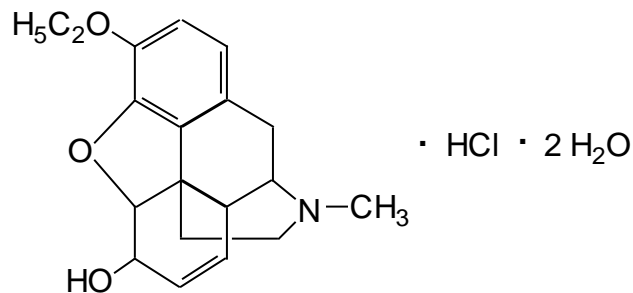
1. Ацидиметрія в неводному середовищі, $s = 1$.
2. Алкаліметрія в присутності спирто-хлороформної суміші, індикатор – фенолфталеїн, $s = 1/2$:



Зберігання. У добре закупореній тарі, що вберігає від дії світла.

Застосування. Анальгезуючі (наркотичні) і протикашльові засоби.

Етилморфіну гідрохлорид (Aethylmorphini hydrochloridum) (ДФУ) Діонін (Dioninum)

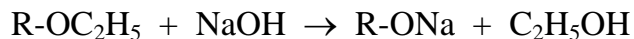


(5R,6S)-4,5-Епокси-3-етокси-N-метилморфін-7-ен-6-олу гідрохлорид

Властивості. Кристалічний порошок білого або майже білого кольору. Розчинний у воді і 96%-вому спирті, практично не розчинний в ефірі.

Ідентифікація.

1. За фізико-хімічними константами: ІЧ-спектроскопія.
2. За температурою плавлення основи етилморфіну, виділеного під дією розчину натрію гідроксиду.
3. При нагріванні субстанції з кислотою сульфатною концентрованою та розчином феруму (III) хлориду з'являється блакитне забарвлення, що переходить у червоне від додавання кислоти нітратної концентрованої.
4. Субстанція дає реакції на хлориди.
5. Нефармакопейні методи:
 - а) йодоформна проба. При нагріванні до кипіння суміші субстанції, кристалічного йоду та розчину натрію гідроксиду з'являється характерний запах йодоформу:



- б) з кислотою нітратною концентрованою – оранжеве забарвлення.
- в) УФ-спектрофотометрія.

Кількісне визначення.

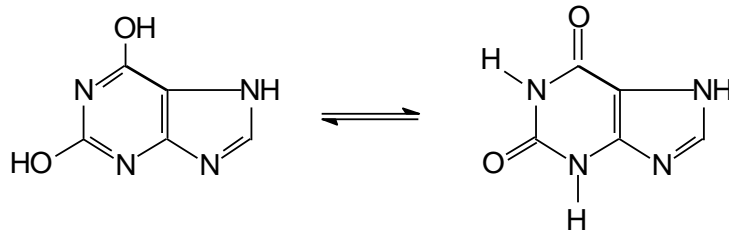
1. Алкаліметрії в суміші спирту і 0,01 М розчину кислоти хлористоводневої, пряме титрування, кінцеву точку титрування визначають потенціометрично, $s = 1$. (ДФУ1.2). У розрахунок беруть об'єм титранту між двома стрибками потенціалів на кривій титрування
2. Ацидиметрія в неводному середовищі в присутності ртуті (II) ацетату, кінець титрування визначають потенціометрично, $s = 1$.
3. Алкаліметрія у водно-спиртовому середовищі з додаванням хлороформу, $s = 1$.

Зберігання. У добре закупорених банках із темного скла.

Застосування. Анальгезуючий (наркотичний) і протикашльовий засіб. Для лікування очей як протизапальний засіб.

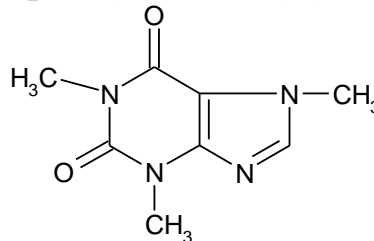
АЛКАЛОЇДИ – ПОХІДНІ ПУРИНУ

Пуринові алкалоїди є похідними ксантину – 2,6-дигідроксипурину, який може існувати у вигляді енольної чи кетонної форм:



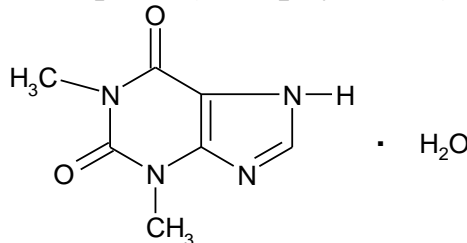
У медичній практиці застосовують кофеїн, теофілін і теобромін, а також подвійні соолі – кофеїн-бензоат натрію та теофілін-етилендіамін, які відрізняються кращою розчинністю у воді, ніж відповідні алкалоїди.

Кофеїн (Coffeinum) (ДФУ)



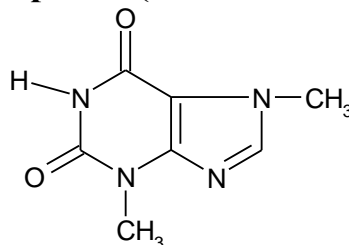
1,3,7-Триметил-3,7-дигідро-1*H*-пури-2,6-діон
(1,3,7-Триметилксанти

Теофілін (Theophyllinum)



1,3-Диметил-3,7-дигідро-1*H*-пури-2,6-діон моногідрат
(1,3-Диметилксантин)

Теобромін (Theobrominum)



3,7-Диметил-3,7-дигідро-1*H*-пури-2,6-діон
(3,7-Диметилксантин)

Природні джерела цих алкалоїдів – листя чаю, боби какао, зерна кофе. Зараз їх добувають синтетичним шляхом з сечової кислоти.

Властивості. Кофеїн – кристалічний порошок або шовковисті кристали білого кольору; легко сублимуються. Помірно розчинний у воді, легко розчинний у киплячій воді, мало розчинний в етанолі і ефірі. Розчиняється у концентрованих розчинах лужних бензоатів або саліцилатів (ДФУ).

Теобромін – білий кристалічний порошок, гіркий на смак. Дуже мало розчинний у воді, спирті, ефірі та хлороформі, мало розчинний у гарячій воді, легко розчинний у розведених кислотах і лугах.

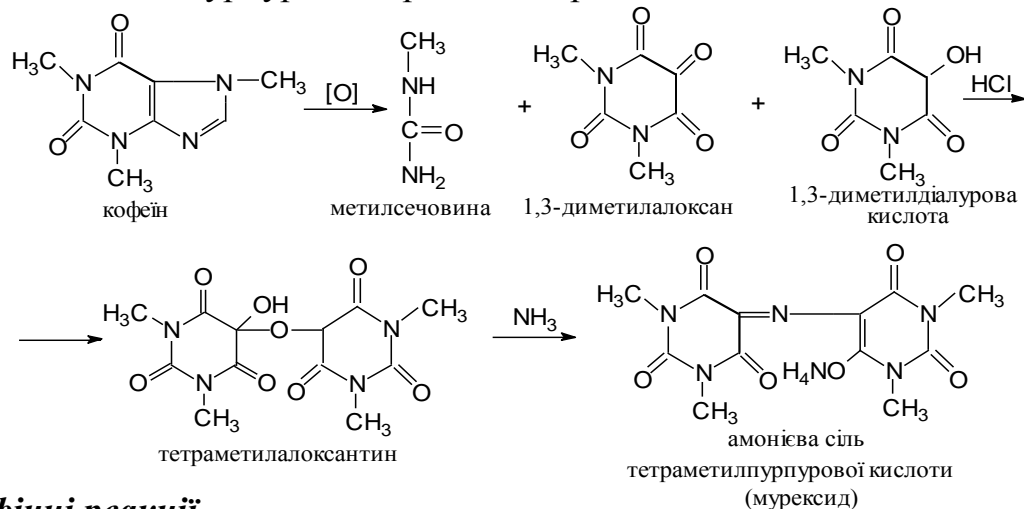
Теофілін – кристалічний порошок білого або майже білого кольору. Мало розчинний у воді, помірно розчинний в етанолі, легко розчинний у гарячій воді, розчинний у розведених кислотах і лугах.

Кофеїн – дуже слабка основа, утворює з кислотами нестійкі солі за рахунок азоту в положенні 9.

Теобромін і теофілін – амфотерні сполуки з переважанням кислотних властивостей (за рахунок рухомого атому водню при азоті в положенні 1 або 7).

Ідентифікація.

Групова фармакопейна реакція – реакція на ксантини (мурексидна проба або реакція на алкалоїди пуринового ряду). Субстанцію у фарфоровій чашці обробляють окисником (H_2O_2 , Br_2 , конц. HNO_3 або інш.) і випарюють на водяному нагрівнику досуха. При змочуванні залишка 1-2 краплями розчину аміаку з'являється пурпурово-червоне забарвлення:



Специфічні реакції.

На кофеїн: 1. За фізико-хімічними константами: температура плавлення, ІЧ-спектроскопія.

2. Реакція з розчином калію йодиду йодованим в присутності кислоти хлористоводневої розведеної – утворюється коричневий осад, який розчиняється при нейтралізації розчином натрію гідроксиду розведеним.

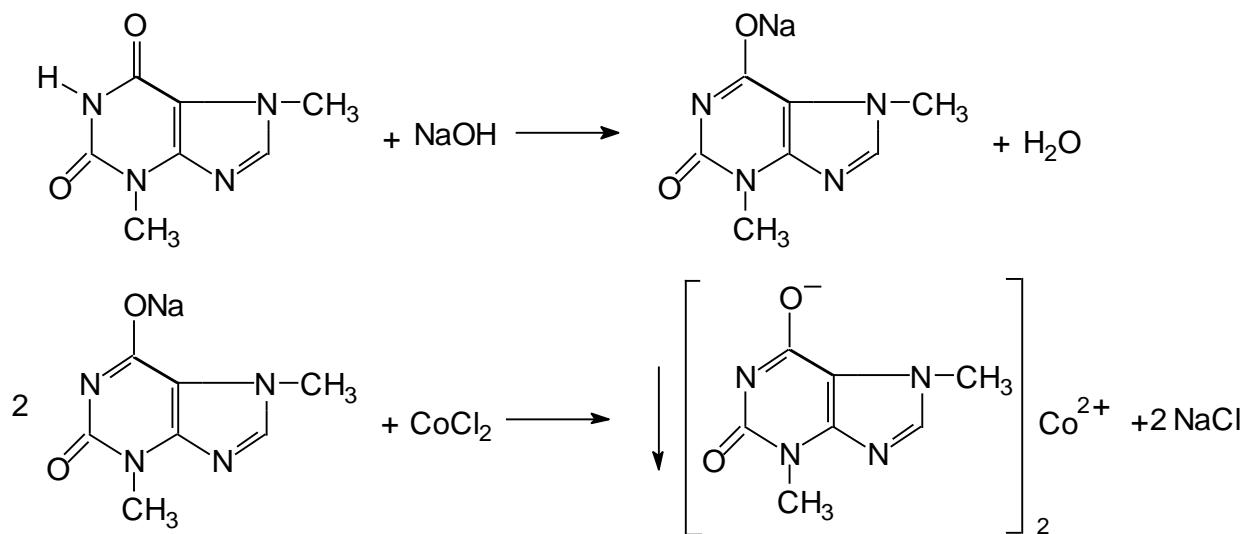
3. Реакція з ацетилацетоном і диметиламінобензальдегідом. Розчин субстанції у суміші ацетилацетону і розчину натрію гідроксиду розведеного нагрівають на водяній бані, охолоджують, додають розчин

диметиламінобензальдегіду і ще раз нагрівають. Охолоджують і додають воду – з'являється інтенсивне синє забарвлення.

4.Субстанція дає реакцію на ксантини.

5. Нефармакопейна реакція – розчином таніну утворюється білий осад, розчинний в надлишку реактиву.

На теобромін: 1. Реакція його натрієвої солі, отриманої при взаємодії лугу з надлишком теоброміну (використовують фільтрат), з розчином кобальту (II) хлориду – з'являється інтенсивне фіолетове забарвлення, яке швидко зникає, і утворюється осад сірувато-блакитного кольору:



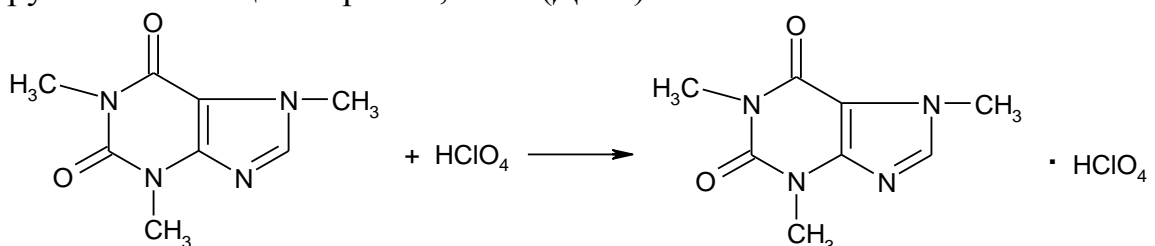
2. Реакція амонієвої солі теоброміну з розчином аргентуму нітрату. Після кип'ятіння розчину протягом декількох хвилин утворюється білий кристалічний осад(ДФУ).

На теофілін: 1. Реакція утворення азобарвника. Субстанцію нагрівають з розчином калію гідроксиду і додають розчин сульфанілової кислоти діазотований – повільно з'являється червоне забарвлення (ДФУ).

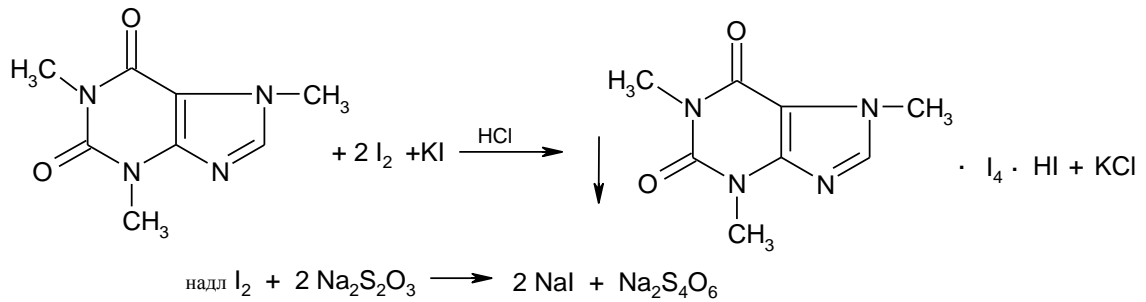
2. Реакція натрієвої солі теофіліну з розчином кобальту (II) хлориду – утворюється білий з рожевим відтінком осад кобальтової солі (подібно до утворення срібної солі в кількісному визначенні).

3. З лужним розчином натрію нітропрусиду утворюється зелене забарвлення, яке зникає при додаванні надлишку кислоти.

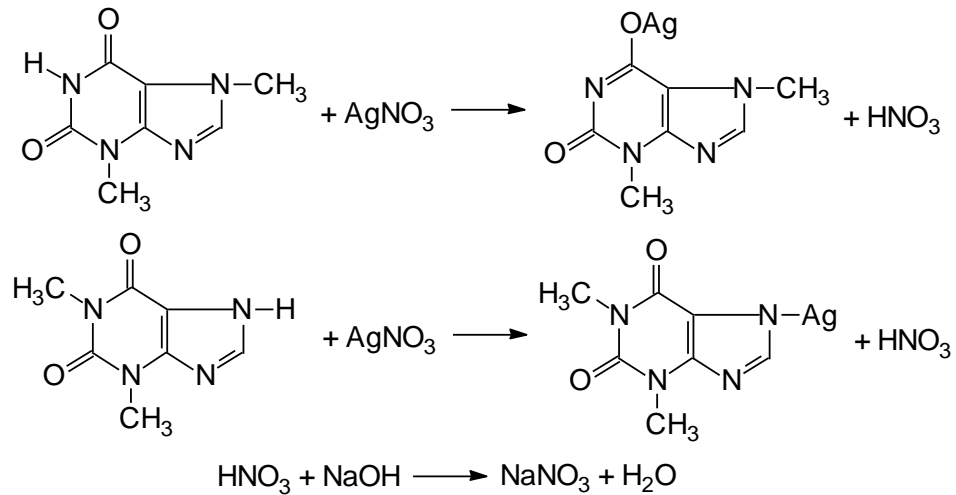
Кількісне визначення. Кофеїн: 1. Ацидиметрія в неводному середовищі у суміші кислоти оцтової безводної, оцтового ангідриду та толуолу, пряме титрування потенціометрично, $s = 1$ (ДФУ):



2. Йодометрія, зворотне титрування, індикатор – крохмаль, $s = 1/2$:



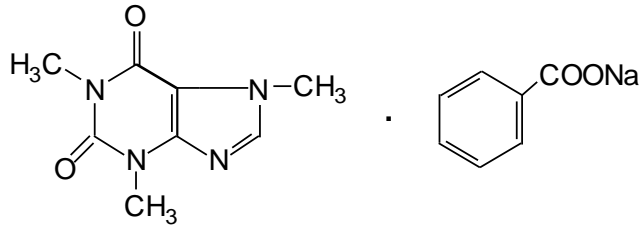
Теобромін і теофілін визначають методом алкаліметрії за замісником (непряма алкаліметрія), який ґрунтується на утворенні срібних солей із виділенням еквівалентних кількостей кислоти нітратної, котру відтитровують розчином натрію гідроксиду, $s = 1$:



Зберігання. Лікарські засоби пуринових алкалоїдів зберігають у добре закупореній тарі. Теофілін оберігають від дії світла.

Застосування. Кофеїн застосовують як стимулятор центральної нервової системи, кардіотонічний засіб, при спазмах судин; теобромін і теофілін – спазмолітині (судино-, бронхорозширювальні) і діуретичні засоби.

Кофеїн-бензоат натрію (Coffeinum-natrii benzoas)



Здобування. Добувають змішуванням і випарюванням досуха водних розчинів, що містять еквімолекулярні кількості кофеїну і натрію бензоату.

Властивості. Білий порошок без запаху, гіркуватий на смак. Легко розчинний у воді, важко розчинний у спирті.

Ідентифікація. 1. Кофеїн ідентифікують: а) за температурою плавлення (234-237°C) після екстрагування хлороформом з лужного розчину;

б) реакцією на ксантини (мурексидна проба);

в) реакцією з розчином таніну;

г) реакцією з розчином йоду;

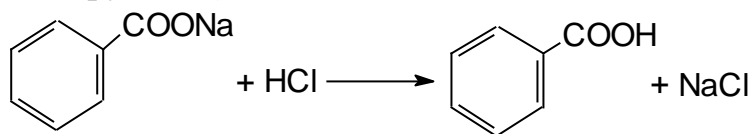
2. Натрію бензоат підтверджують: а) реакцією з розчином феруму (III) хлориду – осад рожево-жовтого кольору (див. натрію бензоат);

б) катіон натрію за забарвленням полум'я в жовтий колір.

Кількісне визначення.

1. Вміст кофеїну визначають йодометрично (див. кофеїн). У перерахунку на суху речовину його має бути не менш 38,0% і не більш 40,0%.

2) Натрію бензоат визначають ацидиметрично в присутності змішаного індикатору (розчин метилового оранжевого і метиленового синього в співвідношенні 1:1) та ефіру (для екстрагування кислоти бензойної, що виділяється в процесі титрування), $s = 1$:



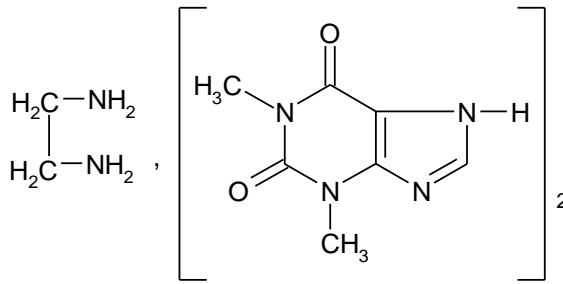
Натрію бензоату в перерахунку на суху речовину має бути не менш 58,0% і не більш 62,0%.

У лікарських формах кофеїн-бензоат натрію найчастіше визначають ацидиметрично за натрію бензоатом. Титр кофеїн-бензоату натрію розраховують, виходячи з вмісту натрію бензоату в лікарській речовині.

Зберігання. У сухому, захищеному від світла місці.

Застосування. Стимулятор центральної нервової системи і кардіотонічний засіб. Завдяки розчинності у воді використовується, зокрема, у вигляді ін'єкційних розчинів.

Теофілін-етилендіамін (Theophyllum et ethylenediaminum) (ДФУ)
Theophylline-ethylenediamine*



Властивості. Білий, іноді з жовтуватим відтінком кристалічний порошок зі слабким аміачним запахом. На повітрі поглинає вуглекислоту, при цьому зменшується його розчинність. Розчинний у воді; водні розчини мають лужну реакцію.

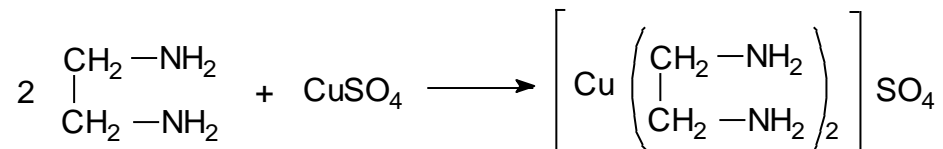
Ідентифікація. Субстанцію розчиняють у воді і додають кислоту хлористоводневу розведену та фільтрують.

Осад використовують для ідентифікації теофіліну (ДФУ).

В фільтраті етилендіамін ідентифікують:

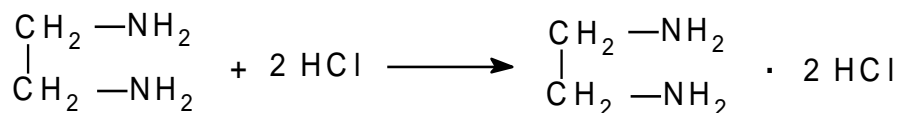
а) за температурою плавлення продукту отриманого після додавання бензоїлхлориду (ДФУ).

б) з розчином купруму (II) сульфату-з'являється яскраво-фіолетове забарвлення:



Кількісне визначення.

1. Етилендіамін визначають ацидиметрично, індикатор – бромкрезоловий зелений, $s = 1/2$:



Етилендіаміну в субстанції має бути 13,5-15,0%

2. Теофілін визначають методом алкаліметрії за замісником після висушування наважки до постійної маси в сушильній шафі при 135° С, індикатор – бромтимоловий синій, $s = 1$.

Вміст теофіліну в субстанції має бути 84,0-87,4% (у перерахунку на безводну речовину).

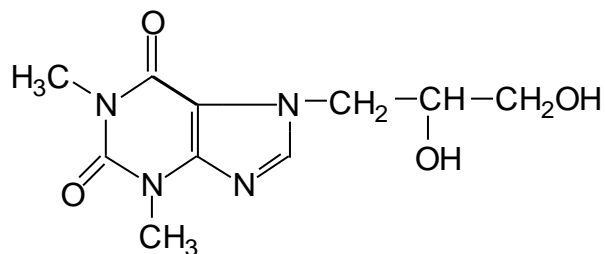
У лікарських формах теофілін-етилендіамін найчастіше визначають по етилендіаміну з урахуванням його нормативного відсоткового вмісту в речовині.

Зберігання. Ураховуючи здатність поглинати вуглекислий газ, зберігають у добре закупореній заповненій доверху тарі, вберігаючи від дії світла і вологи.

Застосування. Спазмолітичний, бронхорозширювальний, діуретичний засіб. Вживають перорально, внутрішньомязово (12 і 24%-ві розчини) і внутрішньосудинно (2,4%-вий розчин).

Близькі до теофіліну за дією і структурою синтетичні речовини дипрофілін і ксантинолу нікотинат.

Дипрофілін (Diprophyllinum)

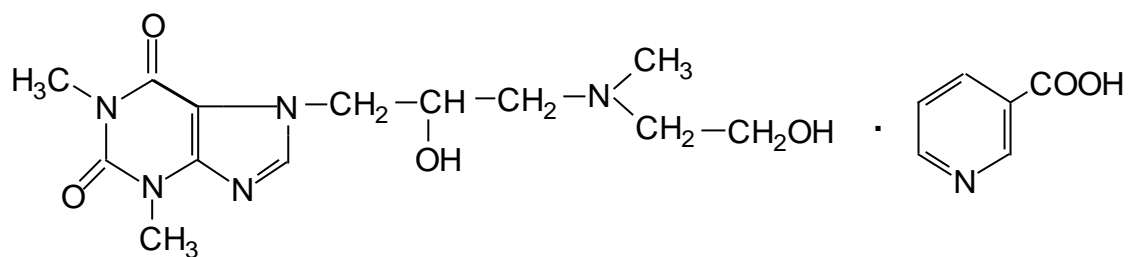


7-(2',3'-Діоксипропіл)-теофілін

Застосування. Менш токсичний ніж теофілін. Використовують при спазмах коронарних судин, серцевій і бронхіальній астмі, гіпертонічній хворобі.

Ксантинолу нікотинат (Xantinoli nicotinas)

Компламін, Теонікол

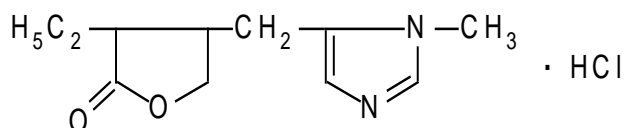


7-[2'-Окси-3'-(N-метил-β-оксиетиламіно)-пропіл]-теофіліну нікотинат

Застосування. Засіб для поліпшення периферичного і церебрального кровообігу.

АЛКАЛОЇДИ – ПОХІДНІ ІМІДАЗОЛУ

Алкалоїди, похідні імідазолу, містяться в деяких видах рослин роду *Pilocarpus*. У медичній практиці застосовують виділений з рослини *Pilocarpus jaborandi* або синтетичний пілокарпіну гідрохлорид.

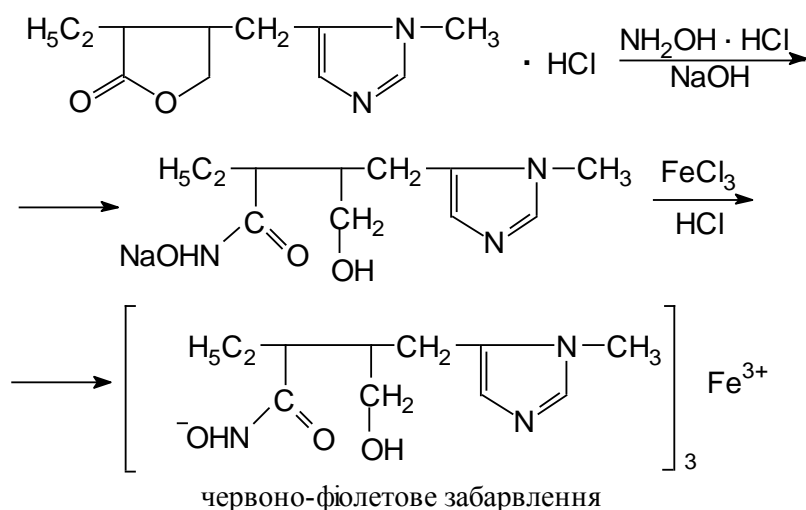
Пілокарпіну гідрохлорид (*Pilocarpini hydrochloridum*)

α -Етил- β -(1-метилімідазоліл-5-метил)- γ -бутиролактону гідрохлорид

Властивості. Безбарвні кристали або білий кристалічний порошок без запаху. Гігроскопічний. Дуже легко розчинний у воді, легко розчинний в етанолі, практично не розчинний в ефірі та хлороформі.

Ідентифікація.

1. Субстанція дає реакції на хлориди.
2. Реакція утворення надхромових кислот (суміш водню пероксиду, кислоти сульфатної концентрованої та калію дихромату), які в присутності пілокарпіну екстрагуються хлороформом і забарвлюють хлороформний шар у синьо-фіолетовий колір. За відсутності пілокарпіну забарвлений продукт хлороформом не екстрагується.
3. Питоме обертання від $+88,5^\circ$ до $+91,0^\circ$ (2% водний розчин).
4. Реакція Легалья на лактонне кільце. З натрію нітропрусидом в лужному середовищі – вишневе забарвлення, яке не зникає при додаванні надлишку кислоти хлористоводневої. Цю реакцію можна застосувати для фотоколориметричного визначення пілокарпіну в 1%-вих водних розчинах.
5. Гідроксамова проба (бутиролактон):



Кількісне визначення.

1. Ацидиметрія в неводному середовищі в присутності ртуті (II) ацетату, $s = 1$.
2. Алкаліметрія в спиртовому середовищі, $s = 1$.

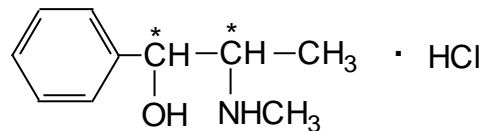
Зберігання. У добре закупореній тарі, що зберігає від дії світла і вологи.

Застосування. Холінолітичний (міотичний) засіб. Призначають у вигляді очних крапель або мазі для лікування глаукоми.

АЛКАЛОЇДИ, ЩО МІСТЯТЬ ЕКЗОЦИКЛІЧНИЙ НІТРОГЕН

До цієї групи відносять ефедрин і його ізомер псевдоефедрин, які знаходяться в різноманітних видах ефедри.

Ефедрину гідрохлорид (Ephedrini hydrochloridum)



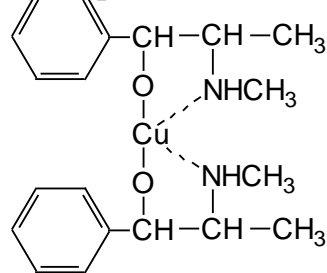
(-)-1-Феніл-2-метиламінопропанолу-1 гідрохлорид

Властивості. Безбарвні гольчаті кристали або білий кристалічний порошок без запаху, гіркий на смак. Легко розчинний у воді, розчинний у спирті, практично не розчинний в ефірі.

Основа ефедрину розчинна у воді, тому під дією лугів на розчин його солі осад не випадає. Цим ефедрину гідрохлорид відрізняється від багатьох інших солей алкалоїдів.

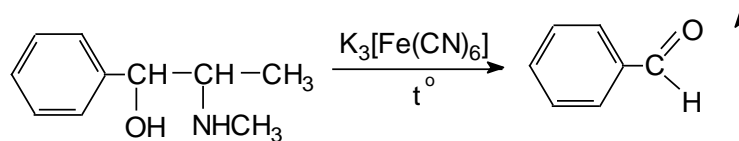
Ідентифікація. 1. Субстанція дає реакції на хлориди.

2. При додаванні до розчину субстанції розчину купруму (II) сульфату в присутності натрію гідроксиду утворюється комплексна сполука синього кольору:



При збовтуванні цього розчину з ефіром ефірний шар забарвлюється у фіолетово-червоний колір, а водний – зберігає синє забарвлення.

3. При нагріванні з кристаликом калію фериціаніду з'являється запах бензальдегіду (гіркою мигдалю):



4. Питоме обертання: від -33° до -36° (5% водний розчин).

Кількісне визначення. 1. Ацидиметрія в неводному середовищі в присутності ртуті (II) ацетату, $s = 1$.

2. Алкаліметрія в спирто-хлороформному середовищі, $s = 1$.

3. Аргентометрія за пов'язаною кислотою хлористоводневою, $s = 1$.

Зберігання. У добре закупореній тарі, що вберігає від дії світла.

Застосування. Симпатоміметичний (судинозвужувальний, бронхорозширювальний) засіб.

ЛІТЕРАТУРА

1. Державна Фармакопея України. – 1-е вид. –Х.: PIPER, 2001. – 531 с.
2. Державна Фармакопея України. – 1-е вид. Доповнення 1–Х.: PIPER, 2004. – 494 с.
3. Державна Фармакопея України. – 1-е вид. Доповнення 2–Харків: Державне підприємство „Науково-експертний фармакопейний центр”, 2008. – 620 с.
4. Фармацевтична хімія. Підручник для вищ. фармац. навч. закл. і фармац. ф-тів вищ. мед. навч. закл. III- IV рівнів акредитації /За загальною редакцією П.О. Безуглого. – Вінниця, Нова книга, 2008. -560 с.
5. Беликов В.Г. Фармацевтическая химия. – В 2 ч. Ч.2. Специальная фармацевтическая химия: Учеб. для фармац. ин-тов и фак. мед. ин-тов. – Пятигорск, 1996. – 608 с.